

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/006702

International filing date: 30 March 2005 (30.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-101893
Filing date: 31 March 2004 (31.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 12 May 2005 (12.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 3 1 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 1 0 1 8 9 3

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号
J P 2 0 0 4 - 1 0 1 8 9 3
The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

出 願 人
Applicant(s): キ ッ セ イ 薬 品 工 業 株 式 有 限 公 司

2 0 0 5 年 4 月 2 0 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



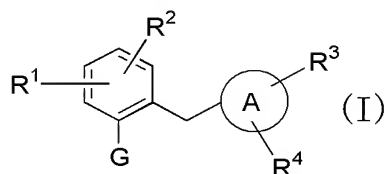
【書類名】	特許願
【整理番号】	JP-A0415-0
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	C07D309/10
【発明者】	
【住所又は居所】	長野県南安曇郡穂高町大字柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
【氏名】	藤倉 秀紀
【発明者】	
【住所又は居所】	長野県南安曇郡穂高町大字柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
【氏名】	伏見 信彦
【発明者】	
【住所又は居所】	長野県南安曇郡穂高町大字柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
【氏名】	伊佐治 正幸
【特許出願人】	
【識別番号】	000104560
【氏名又は名称】	キッセイ薬品工業株式会社
【代表者】	神澤 陸雄
【電話番号】	0263-25-9081
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	066017
【納付金額】	21,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1
【物件名】	要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

下記一般式（I）で表されるフェノール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【化 1】



〔式中

R^1 又は R^2 は、独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ又はジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基、ハロ（ C_{1-6} アルキル）基、ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）基、シアノ（ C_{1-6} アルキル）基、カルボキシ（ C_{1-6} アルキル）基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル（ C_{1-6} アルキル）基、カルバモイル（ C_{1-6} アルキル）基、アミノ（ C_{1-6} アルキル）基、モノ又はジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ（ C_{1-6} アルキル）基、ハロ（ C_{1-6} アルコキシ）基、ヒドロキシ（ C_{1-6} アルコキシ）基、カルボキシ（ C_{1-6} アルコキシ）基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル（ C_{1-6} アルコキシ）基、カルバモイル（ C_{1-6} アルコキシ）基、アミノ（ C_{1-6} アルコキシ）基、モノ又はジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ（ C_{1-6} アルコキシ）基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル－O－、 C_{3-7} シクロアルキル（ C_{1-6} アルキル）基、又は C_{3-7} シクロアルキル（ C_{1-6} アルコキシ）基であり；

R^3 及び R^4 は、独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基、ハロ（ C_{1-6} アルキル）基、ハロ（ C_{1-6} アルコキシ）基、ハロ（ C_{1-6} アルキルチオ）基、ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）基、ヒドロキシ（ C_{2-6} アルケニル）基、ヒドロキシ（ C_{1-6} アルコキシ）基、ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキルチオ）基、カルボキシ基、カルボキシ（ C_{1-6} アルキル）基、カルボキシ（ C_{2-6} アルケニル）基、カルボキシ（ C_{1-6} アルコキシ）基、カルボキシ（ C_{1-6} アルキルチオ）基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル（ C_{1-6} アルキル）基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル（ C_{2-6} アルケニル）基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル（ C_{1-6} アルコキシ）基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル（ C_{1-6} アルキルチオ）基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、－U－V－W－N（ R^5 ）－Z、又は環置換基として下記置換基群 α から選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基（i）～（xxviii）であり；

（i） C_{6-10} アリール基、（ii） C_{6-10} アリール－O－、（iii） C_{6-10} アリール－S－、（iv） C_{6-10} アリール（ C_{1-6} アルキル）基、（v） C_{6-10} アリール（ C_{1-6} アルコキシ）基、（vi） C_{6-10} アリール（ C_{1-6} アルキルチオ）基、（vii）ヘテロアリール基、（viii）ヘテロアリール－O－、（ix）ヘテロアリール－S－、（x）ヘテロアリール（ C_{1-6} アルキル）基、（xi）ヘテロアリール（ C_{1-6} アルコキシ）基、（xii）ヘテロアリール（ C_{1-6} アルキルチオ）基、（xiii） C_{3-7} シクロアルキル基、（xiv） C_{3-7} シクロアルキル－O－、（xv） C_{3-7} シクロアルキル－S－、（xvi） C_{3-7} シクロアルキル（ C_{1-6} アルキル）基、（xvii） C_{3-7} シクロアルキル（ C_{1-6} アルコキシ）基、（xviii） C_{3-7} シクロアルキル（ C_{1-6} アルキルチオ）基、（xix）ヘテロシクロアルキル基、（xx）ヘテロシクロアルキル－O－、（xxi）ヘテロシクロアルキル－S－、（xxii）ヘテロシクロアルキル（ C_{1-6} アルキル）基、（xxiii）ヘテロシクロアルキル（ C_{1-6} アルコキシ）基、（xxiv）ヘテロシクロアルキル（ C_{1-6} アルキルチオ）基、（xxv）芳香族環状アミノ基、（xxvi）芳香族環状アミノ（ C_{1-6} アルキル）基、（xxvii）芳香族環状アミノ（ C_{1-6} アルコキシ）基、（xxviii）芳香族環状アミノ（ C_{1-6} アルコキシ）基、

）基又は（x x v i i i）芳香族環状アミノ（C₁₋₆アルキルチオ）基

Uは、－O－、－S－又は単結合であり（但し、Uが－O－又は－S－の場合、V及びWは同時に単結合ではない）；

Vは、水酸基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基又は単結合であり；

Wは、－C O－、－S O₂－、－C（＝NH）－又は単結合であり；

Zは、水素原子、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₆₋₁₀アリール（C₂₋₇アルコキシカルボニル）基、ホルミル基、－R^A、－C O R^B、－S O₂ R^B、－C O N（R^C）R^D、－C S N（R^C）R^D、－S O₂ N H R^A又は－C（＝N R^E）N（R^F）R^Gであり；

R⁵、R^A、R^C及びR^Dは、独立して、水素原子、下記置換基群βから選択される任意の基を1～5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、又は下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基（x x i x）～（x x x i i）であり；

（x x i x）C₆₋₁₀アリール基、（x x x）ヘテロアリール基、（x x x i）C₃₋₇シクロアルキル基又は（x x x i i）ヘテロシクロアルキル基

或いは、Z及びR⁵が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；若しくは

R^C及びR^Dが結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

R^Bは、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₆₋₁₀アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群βから選択される任意の基を1～5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、又は下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基（x x x i i i）～（x x x v i）であり；

（x x x i i i）C₆₋₁₀アリール基、（x x x i v）ヘテロアリール基、（x x x v）C₃₋₇シクロアルキル基又は（x x x v i）ヘテロシクロアルキル基

R^E、R^F及びR^Gは、独立して、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、C₂₋₇アシル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₆₋₁₀アリール（C₂₋₇アルコキシカルボニル）基、ニトロ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、スルファモイル基、カルバミミドイル基、又は下記置換基群βから選択される任意の基を1～5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であるか；或いは

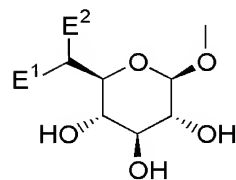
R^E及びR^Fが結合してエチレン基を形成し；若しくは

R^F及びR^Gが結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

環Aは、C₆₋₁₀アリール基又はヘテロアリール基であり；

Gは、式

【化2】



で表される基であり；

E¹は水素原子又はフッ素原子であり；

E²は水素原子、フッ素原子又はメチル基であり；

（置換基群α）

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロ（C₁₋₆アルキル）基、ハロ（C₁₋₆アルコキシ）基、ヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）基、C₂₋₇アルコキシカルボニル（C₁₋₆アルキル）基、ヒドロキシ（C₁₋₆アルコキシ）基、アミノ（C₁₋₆アルキル）基、アミノ（C₁₋₆アルコキシ）基、モノ又はジ（C₁₋₆アルキル）アミ

ノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）〕アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（ C_{1-6} アルキル）基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、及び $-CON(R^H)R^I$

〔置換基群 β 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ハロ（ C_{1-6} アルコキシ）基、ハロ（ C_{1-6} アルキルチオ）基、ヒドロキシ（ C_{1-6} アルコキシ）基、ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキルチオ）基、アミノ（ C_{1-6} アルコキシ）基、アミノ（ C_{1-6} アルキルチオ）基、モノ又はジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ（ C_{1-6} アルキル）ウレイド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）〕ウレイド基、モノ又はジ（ C_{1-6} アルキル）スルファミド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）〕スルファミド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、アミノ（ C_{2-7} アシルアミノ）基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル（ C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ）基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 $-CON(R^H)R^I$ 、及び環置換基として前記置換基群 α から選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基（ $xxxxviii$ ）～（ $xxxxxviii$ ）；

（ $xxxxviii$ ） C_{6-10} アリール基、（ $xxxxviii$ ） C_{6-10} アリール $-O-$ 、（ $xxxxix$ ） C_{6-10} アリール（ C_{1-6} アルコキシ）基、（ $xxxxx$ ） C_{6-10} アリール（ C_{1-6} アルキルチオ）基、（ $xxxxxi$ ）ヘテロアリール基、（ $xxxxxii$ ）ヘテロアリール $-O-$ 、（ $xxxxxiii$ ） C_{3-7} シクロアルキル基、（ $xxxxxiv$ ） C_{3-7} シクロアルキル $-O-$ 、（ $xxxxxv$ ）ヘテロシクロアルキル基、（ $xxxxxvi$ ）ヘテロシクロアルキル $-O-$ 、（ $xxxxxvii$ ）脂環式アミノ基又は（ $xxxxxviii$ ）芳香族環状アミノ基

R^H 及び R^I は、独立して、水素原子、又は下記置換基群 γ から選択される任意の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 δ から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

〔置換基群 γ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ（ C_{1-6} アルコキシ）基、ヒドロキシ（ C_{1-6} アルコキシ）基、アミノ（ C_{1-6} アルコキシ）基、モノ又はジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ（ C_{1-6} アルキル）ウレイド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）〕ウレイド基、モノ又はジ（ C_{1-6} アルキル）スルファミド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）〕スルファミド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、アミノ（ C_{2-7} アシルアミノ）基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル（ C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ）基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、及び $-CON(R^J)R^K$

〔置換基群 δ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ（ C_{1-6} アルキル）基、ハロ（ C_{1-6} アルコキシ）基、ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル（ C_{1-6} アルキル）基、ヒドロキシ（ C_{1-6} アルコキシ）基、アミノ（ C_{1-6} アルキル）基、アミノ（ C_{1-6} アルコキシ）基、モノ又はジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）〕アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（ C_{1-6} アルキル）基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び $-CON(R^J)R^K$

R^J 及び R^K は、独立して、水素原子、又は水酸基、アミノ基、モノ又はジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、水酸基、アミノ基、モノ又はジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル（ C_{1-6} アルキル）基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成する。

【請求項2】

請求項1記載のフェノール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項3】

請求項1記載のフェノール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT活性阻害剤。

【請求項4】

SGLTがSGLT1及び／又はSGLT2である、請求項3記載のヒトSGLT活性阻害剤。

【請求項5】

食後高血糖抑制剤である、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項6】

高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項7】

高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、請求項6記載の医薬組成物。

【請求項8】

耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤である、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項9】

剤形が徐放性製剤である、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項10】

剤形が徐放性製剤である、請求項3記載のヒトSGLT活性阻害剤。

【請求項11】

インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、γ-アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF-κB阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化-α-リント-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-1、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β₃-アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファ-プロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンバルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トラン

スポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項12】

インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リント-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-Ⅰ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファ-プロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンバルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リボ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポート阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、請求項3記載のヒトSGLT2活性阻害剤。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 フェノール誘導体、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品として有用なフェノール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途に関するものである。

【0002】

さらに詳しく述べれば、本発明は、例えば、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症又は肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用な、ヒトSGLT活性阻害作用を有するフェノール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途に関するものである。

【背景技術】

【0003】

糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、十分なコントロールや継続的実施が困難な場合、薬物療法が併用されている。また、糖尿病の治療により慢性合併症の発症や進展を阻止するためには、長期に亘る厳格な血糖コントロールが必要であることが大規模臨床試験により確認されている（例えば、非特許文献1及び2参照）。更には、耐糖能異常や大血管障害に関する多くの疫学研究は、糖尿病に加え、境界型である耐糖能異常も大血管障害のリスク因子であることを示しており、食後高血糖是正の必要性が着目されている（例えば、非特許文献3参照）。

【0004】

現在、近年の糖尿病患者数の急増を背景に糖尿病治療薬として種々の薬剤が開発されており、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬、インスリン感受性増強薬や α -グルコシダーゼ阻害薬などの糖尿病治療薬が使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、インスリン感受性増強薬には浮腫などの副作用が認められることがある上、肥満化を促進させることが懸念されている。また、小腸における糖質の消化・吸収を遅延させる α -グルコシダーゼ阻害薬が食後高血糖改善のために使用されており、その一つであるアカルボースには、耐糖能異常者に適応することにより、糖尿病の発症を予防又は遅延させる効果があることが報告されている（例えば、非特許文献4参照）。しかしながら、 α -グルコシダーゼ阻害薬は、単糖であるグルコース摂取による血糖上昇には作用しないため（例えば、非特許文献5参照）、最近における食事時の糖質構成の変化に伴い、更に広範な糖質吸収阻害作用が要請されている。

【0005】

また、近年、腎臓において過剰なグルコースの再吸収を阻害することで尿糖の排泄を促進させて血糖値を低下させる、新しいタイプの糖尿病治療薬の研究開発が推進されている（例えば、非特許文献6参照）。また、腎臓の近位尿細管のS1領域にSGLT2（ナトリウム依存性グルコース輸送担体2）が存在し、このSGLT2が糸球体ろ過されたグルコースの再吸収に主として関与していることが報告されている（例えば、非特許文献7参照）。それ故、ヒトSGLT2を阻害することにより腎臓での過剰なグルコースの再吸収を抑制し、尿から過剰なグルコースを排泄させて血糖値を正常化することができる。また、このような尿糖排泄促進薬は過剰な血糖を尿から排泄させるため、体内での糖の蓄積が減少することから、肥満症の防止又は軽減効果や利尿効果も期待できる。更には、高血糖症に起因し、糖尿病や肥満症の進展に伴い発症する各種の関連疾患にも有用であると考えられる。

【0006】

更には、糖質の吸収を司る小腸には、SGLT1（ナトリウム依存性グルコース輸送担体1）が存在することが知られている。また、ヒトSGLT1の先天性異常による機能不全の患者ではグルコース及びガラクトースの吸収が不良となることが報告されており（例

えは、非特許文献 8 ～ 10 参照)、SGLT1 はグルコースとガラクトースの吸収に関与することが確認されている(例えば、非特許文献 11 及び 12 参照)。加えて、OLETF ラットやストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおいて SGLT1 の mRNA や蛋白が増加し、グルコース等の吸収が亢進していることが確認されている(例えば、非特許文献 13 及び 14 参照)。また、糖尿病患者は、一般的に糖質の消化・吸収が亢進しており、例えば、ヒト小腸において、SGLT1 の mRNA や蛋白が高発現していることが確認されている(例えば、非特許文献 15 参照)。それ故、ヒト SGLT1 を阻害することにより小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特に、上記作用機作に基づき糖質吸収を遅延させて食後高血糖の是正が可能であると考えられる。

【0007】

従って、上述の問題を軽減又は解消すべく、ヒト SGLT 活性阻害作用を有する、新しい作用機序による糖尿病治療薬の早期開発が囑望されている。

【0008】

本発明記載のフェノール誘導体は全く新規な化合物であり、当該誘導体が SGLT1 阻害活性及び／又は SGLT2 阻害活性を有しており、小腸においてグルコースやガラクトースの吸収を阻害する、或いは腎臓での過剰なグルコースの再吸収を抑制する薬剤として有用であることは何ら報告されていない。

【非特許文献 1】The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 「N. Engl. J. Med.」, 1993 年 9 月, 第 329 巻, 第 14 号, p. 977-986

【非特許文献 2】UK Prospective Diabetes Study Group, 「Lancet」, 1998 年 9 月, 第 352 巻, 第 9131 号, p. 837-853

【非特許文献 3】富永真琴, 「内分泌・糖尿病科」, 2001 年 11 月, 第 13 巻, 第 5 号, p. 534-542

【非特許文献 4】Jean-Louis Chiasson、外 5 名, 「Lancet」, 2002 年 6 月, 第 359 巻, 第 9323 号, p. 2072-2077

【非特許文献 5】小高裕之、外 3 名, 「日本栄養・食糧学会誌」, 1992 年, 第 45 巻, p. 27

【非特許文献 6】Luciano Rossetti、外 4 名, 「J. Clin. Invest.」, 1987 年 5 月, 第 79 巻, p. 1510-1515

【非特許文献 7】Yoshikatsu Kanai、外 4 名, 「J. Clin. Invest.」, 1994 年 1 月, 第 93 巻, p. 397-404

【非特許文献 8】馬場忠雄、外 1 名, 「別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ」, 1998 年, 第 19 号, p. 552-554

【非特許文献 9】笠原道弘、外 2 名, 「最新医学」, 1996 年 1 月, 第 51 巻, 第 1 号, p. 84-90

【非特許文献 10】土屋友房、外 1 名, 「日本臨床」, 1997 年 8 月, 第 55 巻, 第 8 号, p. 2131-2139

【非特許文献 11】金井好克, 「腎と透析」, 1998 年 12 月, 第 45 巻, 臨時増刊号, p. 232-237

【非特許文献 12】E. Turk、外 4 名, 「Nature」, 1991 年 3 月, 第 350 巻, p. 354-356

【非特許文献 13】Y. Fujita、外 5 名, 「Diabetologia」, 1998 年, 第 41 巻, p. 1459-1466

【非特許文献 14】J. Dyer、外 5 名, 「Biochem. Soc. Trans.」, 1997 年, 第 25 巻, p. 479S

【非特許文献 15】J. Dyer、外 4 名, 「Am. J. Physiol.」, 2002 年 2 月, 第 282 巻, 第 2 号, p. G241-G248

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、ヒト S G L T 活性阻害作用を発現する、新規な化合物を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、ヒト S G L T 活性阻害作用を発現する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、下記一般式 (I) で表されるある種のフェノール誘導体が、下記の如くヒト S G L T 1 及び／又は S G L T 2 阻害活性を発現し、血糖値上昇抑制作用若しくは血糖低下作用を有する優れた薬剤であるという知見を得、本発明を成すに至った。

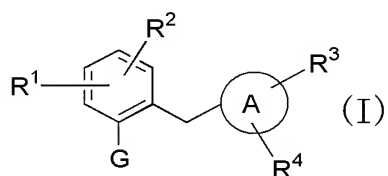
【0011】

即ち、本発明は、

【1】 下記一般式 (I) で表されるフェノール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ：

【0012】

【化1】



【0013】

(式中

R^1 又は R^2 は、独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ又はジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基、シアノ (C_{1-6} アルキル) 基、カルボキシ (C_{1-6} アルキル) 基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル (C_{1-6} アルキル) 基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、アミノ (C_{1-6} アルキル) 基、モノ又はジ (C_{1-6} アルキル) アミノ (C_{1-6} アルキル) 基、ハロ (C_{1-6} アルコキシ) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルコキシ) 基、カルボキシ (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル (C_{1-6} アルコキシ) 基、カルバモイル (C_{1-6} アルコキシ) 基、アミノ (C_{1-6} アルコキシ) 基、モノ又はジ (C_{1-6} アルキル) アミノ (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル-O-、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6} アルキル) 基、又は C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6} アルコキシ) 基であり；

R^3 及び R^4 は、独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、ハロ (C_{1-6} アルコキシ) 基、ハロ (C_{1-6} アルキルチオ) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{2-6} アルケニル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルコキシ) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキルチオ) 基、カルボキシ基、カルボキシ (C_{1-6} アルキル) 基、カルボキシ (C_{2-6} アルケニル) 基、カルボキシ (C_{1-6} アルコキシ) 基、カルボキシ (C_{1-6} アルキルチオ) 基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル (C_{1-6} アルキル) 基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル (C_{2-6} アルケニル) 基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル (C_{1-6} アルキルチオ) 基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、-U-V-W-N (R^5)-Z、又は環置換基として下記置換基群 α から選択される任意の基を 1~3 個有していてもよい下記置換基 (i) ~ (x x v i i i) であり；

(i) C_{6-10} アリール基、(i i) C_{6-10} アリール-O-、(i i i) C_{6-10} アリール-

S—、(i v) C₆₋₁₀アリール (C₁₋₆アルキル) 基、(v) C₆₋₁₀アリール (C₁₋₆アルコキシ) 基、(v i) C₆₋₁₀アリール (C₁₋₆アルキルチオ) 基、(v i i) ヘテロアリール基、(v i i i) ヘテロアリール—O—、(i x) ヘテロアリール—S—、(x) ヘテロアリール (C₁₋₆アルキル) 基、(x i) ヘテロアリール (C₁₋₆アルコキシ) 基、(x i i) ヘテロアリール (C₁₋₆アルキルチオ) 基、(x i i i) C₃₋₇シクロアルキル基、(x i v) C₃₋₇シクロアルキル—O—、(x v) C₃₋₇シクロアルキル—S—、(x v i) C₃₋₇シクロアルキル (C₁₋₆アルキル) 基、(x v i i) C₃₋₇シクロアルキル (C₁₋₆アルコキシ) 基、(x v i i i) C₃₋₇シクロアルキル (C₁₋₆アルキルチオ) 基、(x i x) ヘテロシクロアルキル基、(x x) ヘテロシクロアルキル—O—、(x x i) ヘテロシクロアルキル—S—、(x x i i) ヘテロシクロアルキル (C₁₋₆アルキル) 基、(x x i i i) ヘテロシクロアルキル (C₁₋₆アルコキシ) 基、(x x i v) ヘテロシクロアルキル (C₁₋₆アルキルチオ) 基、(x x v) 芳香族環状アミノ基、(x x v i) 芳香族環状アミノ (C₁₋₆アルキル) 基、(x x v i i) 芳香族環状アミノ (C₁₋₆アルコキシ) 基又は (x x v i i i) 芳香族環状アミノ (C₁₋₆アルキルチオ) 基

Uは、—O—、—S—又は単結合であり（但し、Uが—O—又は—S—の場合、V及びWは同時に単結合ではない）；

Vは、水酸基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基又は単結合であり；

Wは、—C O—、—S O₂—、—C (=NH)—又は単結合であり；

Zは、水素原子、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₆₋₁₀アリール (C₂₋₇アルコキシカルボニル) 基、ホルミル基、—R^A、—C O R^B、—S O₂ R^B、—C O N (R^C) R^D、—C S N (R^C) R^D、—S O₂ N H R^A又は—C (=N R^E) N (R^F) R^Gであり；

R⁵、R^A、R^C及びR^Dは、独立して、水素原子、下記置換基群βから選択される任意の基を1～5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、又は下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基 (x x i x) ～ (x x x i i) であり；

(x x i x) C₆₋₁₀アリール基、(x x x) ヘテロアリール基、(x x x i) C₃₋₇シクロアルキル基又は (x x x i i) ヘテロシクロアルキル基

或いは、Z及びR⁵が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；若しくは

R^C及びR^Dが結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

R^Bは、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₆₋₁₀アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群βから選択される任意の基を1～5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、又は下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基 (x x x i i i) ～ (x x x v i) であり；

(x x x i i i) C₆₋₁₀アリール基、(x x x i v) ヘテロアリール基、(x x x v) C₃₋₇シクロアルキル基又は (x x x v i) ヘテロシクロアルキル基

R^E、R^F及びR^Gは、独立して、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、C₂₋₇アシル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₆₋₁₀アリール (C₂₋₇アルコキシカルボニル) 基、ニトロ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、スルファモイル基、カルバミミドイル基、又は下記置換基群βから選択される任意の基を1～5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であるか；或いは

R^E及びR^Fが結合してエチレン基を形成し；若しくは

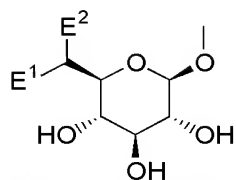
R^F及びR^Gが結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

環Aは、C₆₋₁₀アリール基又はヘテロアリール基であり；

【0 0 1 4】

Gは、式

【化 2】



で表される基であり；

E^1 は水素原子又はフッ素原子であり；

E^2 は水素原子、フッ素原子又はメチル基であり；

【0015】

〔置換基群 α 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、ハロ (C_{1-6} アルコキシ) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルコキシ) 基、アミノ (C_{1-6} アルキル) 基、アミノ (C_{1-6} アルコキシ) 基、モノ又はジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、モノ又はジ (ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル)) アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、及び $-CON(R^H)R^I$

〔置換基群 β 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ハロ (C_{1-6} アルコキシ) 基、ハロ (C_{1-6} アルキルチオ) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルコキシ) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキルチオ) 基、アミノ (C_{1-6} アルコキシ) 基、アミノ (C_{1-6} アルキルチオ) 基、モノ又はジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、モノ又はジ (ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル)) アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ (C_{1-6} アルキル) ウレイド基、モノ又はジ (ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル)) ウレイド基、モノ又はジ (C_{1-6} アルキル) スルファミド基、モノ又はジ (ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル)) スルファミド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、アミノ (C_{2-7} アシルアミノ) 基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ) 基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 $-CON(R^H)R^I$ 、及び環置換基として前記置換基群 α から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい下記置換基 (xxxxviii)～(xxxxxviii)；

(xxxxviii) C_{6-10} アリール基、(xxxxviii) C_{6-10} アリール-O-、(xxxxix) C_{6-10} アリール (C_{1-6} アルコキシ) 基、(xxxxx) C_{6-10} アリール (C_{1-6} アルキルチオ) 基、(xxxxxi) ヘテロアリール基、(xxxxxii) ヘテロアリール-O-、(xxxxxiii) C_{3-7} シクロアルキル基、(xxxxxiv) C_{3-7} シクロアルキル-O-、(xxxxxv) ヘテロシクロアルキル基、(xxxxxvi) ヘテロシクロアルキル-O-、(xxxxxvii) 脂環式アミノ基又は (xxxxxviii) 芳香族環状アミノ基

R^H 及び R^I は、独立して、水素原子、又は下記置換基群 γ から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 δ から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

【0016】

〔置換基群 γ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ (C_{1-6} アルコキシ) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルコキシ) 基、アミノ (C_{1-6} アルコキシ) 基、モノ又はジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、モノ又はジ (ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル)) アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ (C_{1-6} アルキル) ウレイド基、モノ又はジ (ヒドロキシ

(C_{1-6} アルキル) }ウレイド基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)スルファミド基、モノ又はジ(ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル) }スルファミド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、アミノ(C_{2-7} アシルアミノ)基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル(C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ)基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、及び $-CON(R^J)R^K$

(置換基群 δ)

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ(C_{1-6} アルキル)基、ハロ(C_{1-6} アルコキシ)基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルコキシ)基、アミノ(C_{1-6} アルキル)基、アミノ(C_{1-6} アルコキシ)基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノ又はジ(ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル) }アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(C_{1-6} アルキル)基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び $-CON(R^J)R^K$

R^J 及び R^K は、独立して、水素原子、又は水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成する；

【0017】

【2】前記【1】記載のフェノール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物；

【3】前記【1】記載のフェノール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT活性阻害剤；

【4】SGLTがSGLT1及び／又はSGLT2である、前記【3】記載のヒトSGLT活性阻害剤；

【5】食後高血糖抑制剤である、前記【2】記載の医薬組成物；

【6】高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である、前記【2】記載の医薬組成物；

【7】高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、前記【6】記載の医薬組成物；

【8】耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤である、前記【2】記載の医薬組成物；

【9】剤形が徐放性製剤である、前記【2】記載の医薬組成物；

【10】剤形が徐放性製剤である、前記【3】記載のヒトSGLT活性阻害剤；

【0018】

【11】インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、γ-アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害

薬、N-アセチル化- α -リント-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リボ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、前記【2】記載の医薬組成物；

【12】インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リント-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リボ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、前記【3】記載のヒトSGLT2活性阻害剤；等に関するものである。

【0019】

本発明において、C₁₋₆アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。C₁₋₆アルキレン基又は-C₁₋₆アルキ

レンーとは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、1, 1-ジメチルエチレン基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。-C₁₋₅アルキレンーとは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、1, 1-ジメチルエチレン基等の炭素数1~5の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。-C₁₋₄アルキレンーとは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、1, 1-ジメチルエチレン基等の炭素数1~4の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基とは、水酸基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。アミノ(C₁₋₆アルキル)基とは、アミノメチル基、2-アミノエチル基等の、アミノ基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。シアノ(C₁₋₆アルキル)基とは、シアノ基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。カルバモイル(C₁₋₆アルキル)基とは、カルバモイル基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。カルボキシ(C₁₋₆アルキル)基とは、カルボキシ基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。

【0020】

C₁₋₆アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。ヒドロキシ(C₁₋₆アルコキシ)基とは、水酸基で置換された上記C₁₋₆アルコキシ基をいう。カルボキシ(C₁₋₆アルコキシ)基とは、カルボキシ基で置換された上記C₁₋₆アルコキシ基をいう。アミノ(C₁₋₆アルコキシ)基とは、アミノ基で置換された上記C₁₋₆アルコキシ基をいう。カルバモイル(C₁₋₆アルコキシ)基とは、カルバモイル基で置換された上記C₁₋₆アルコキシ基をいう。C₁₋₆アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。ヒドロキシ(C₁₋₆アルキルチオ)基とは、水酸基で置換された上記C₁₋₆アルキルチオ基をいう。カルボキシ(C₁₋₆アルキルチオ)基とは、カルボキシ基で置換された上記C₁₋₆アルキルチオ基をいう。アミノ(C₁₋₆アルキルチオ)基とは、アミノ基で置換された上記C₁₋₆アルキルチオ基をいう。

【0021】

C₂₋₆アルケニル基とは、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基をいう。C₂₋₆アルケニレン基又は-C₂₋₆アルケニレンーとは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。-C₂₋₅アルケニレンーとは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数2~5の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。-C₂₋₄アルケニレンーとは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数2~4の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。ヒドロキシ(C₂₋₆アルケニル)基とは、水酸基で置換された上記C₂₋₆アルケニル基をいう。カルボキシ(C₂₋₆アルケニル)基とは、カルボキシ基で置換された上記C₂₋₆アルケニル基をいう。C₂₋₆アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ基、アリルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、2-メチルアリルオキシ基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニルオキシ基をいう。C₂₋₆アルケニルチオ基とは、ビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、2-メチルアリルチオ基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニルチオ基をいう。C₂₋₆アルキニル基とは、エチニル基、2-プロピニル基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキニル基をいう。-C₂₋₆アルキニレンーとは、エチニレン基、プロピニレン基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキニレン基をいう。-C₂₋₅アルキニレンーとは、エチニレン基、プロピニレン基等の炭素数2

～5の直鎖状または枝分かれ状のアルキニレン基をいう。—C₂₋₄アルキニレン—とは、エチニレン基、プロピニレン基等の炭素数2～4の直鎖状または枝分かれ状のアルキニレン基をいう。

【0022】

モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基とは、上記C₁₋₆アルキル基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記C₁₋₆アルキル基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ(C₁₋₆アルキル)基とは、上記モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ(C₁₋₆アルコキシ)基とは、上記モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基で置換された上記C₁₋₆アルコキシ基をいう。モノまたはジ(ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル))アミノ基とは、上記ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基でモノ置換されたアミノ基或いは任意の上記ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)ウレイド基とは、上記C₁₋₆アルキル基でモノ置換されたウレイド基或いは任意の上記C₁₋₆アルキル基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ(ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル))ウレイド基とは、上記ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基でモノ置換されたウレイド基或いは任意の上記ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)スルファミド基とは、上記C₁₋₆アルキル基でモノ置換されたスルファミド基或いは任意の上記C₁₋₆アルキル基でジ置換されたスルファミド基をいう。モノまたはジ(ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル))スルファミド基とは、上記ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基でモノ置換されたスルファミド基或いは任意の上記ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基でジ置換されたスルファミド基をいう。C₂₋₇アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝分かれ状のアシル基をいう。C₂₋₇アシルアミノ基とは、上記C₂₋₇アシル基で置換されたアミノ基をいう。アミノ(C₂₋₇アシルアミノ)基とは、2-アミノアセチルアミノ基、3-アミノプロピオニルアミノ基等の、アミノ基で置換された上記C₂₋₇アシルアミノ基をいう。C₁₋₆アルキルスルフィニル基とは、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルスルフィニル基をいう。C₁₋₆アルキルスルホニル基とは、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルスルホニル基をいう。C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基とは、上記C₁₋₆アルキルスルホニル基で置換されたアミノ基をいう。カルバモイル(C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ)基とは、カルバモイルメタンスルホニルアミノ基等の、カルバモイル基で置換された上記C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基をいう。C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ(C₁₋₆アルキル)基とは、上記C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。

【0023】

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。ハロ(C₁₋₆アルキル)基とは、任意の上記ハロゲン原子で1～3置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。ハロ(C₁₋₆アルコキシ)基とは、任意の上記ハロゲン原子で1～3置換された上記C₁₋₆アルコキシ基をいう。ハロ(C₁₋₆アルキルチオ)基とは、任意の上記ハロゲン原子で1～3置換された上記C₁₋₆アルキルチオ基をいう。C₂₋₇アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基をいう。C₂₋₇アルコキシカルボニル(C₁₋₆アルキル)基とは、上記C₂₋₇アルコキシカルボニル基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。C₂₋₇アルコキシカルボニル(C₁₋₆アルコキシ)基とは、上記C₂₋₇アルコキシカルボニル基で置換された上記C₁₋₆アルコキシ基をいう。C₂₋₇アルコキシカルボニル(C₁₋

C_{6-7} アルキルチオ)基とは、上記 C_{2-7} アルコキシカルボニル基で置換された上記 C_{1-6} アルキルチオ基をいう。 C_{2-7} アルコキシカルボニル(C_{2-6} アルケニル)基とは、上記 C_{2-7} アルコキシカルボニル基で置換された上記 C_{2-6} アルケニル基をいう。

【0024】

C_{3-7} シクロアルキル基又は C_{3-7} シクロアルキルーとは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基をいう。 C_{3-7} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)基とは、上記 C_{3-7} シクロアルキル基で置換された上記 C_{1-6} アルキル基をいう。 C_{3-7} シクロアルキル(C_{1-6} アルコキシ)基とは、上記 C_{3-7} シクロアルキル基で置換された上記 C_{1-6} アルコキシ基をいう。 C_{3-7} シクロアルキル(C_{1-6} アルキルチオ)基とは、上記 C_{3-7} シクロアルキル基で置換された上記 C_{1-6} アルキルチオ基をいう。ヘテロシクロアルキル基又はヘテロシクロアルキルーとは、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、オキサゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン、ピロリン、イミダゾリン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1~2個結合部位以外の環内に含む3~7員環の脂肪族ヘテロ環基、又はインドリン、イソインドリン、テトラヒドロインドリン、テトラヒドロイソインドリン、ヘキサヒドロインドリン、ヘキサヒドロイソインドリン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1~2個結合部位以外の環内に含む5又は6員環と6員環が縮合した脂肪族ヘテロ環基をいう。ヘテロシクロアルキル(C_{1-6} アルキル)基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記 C_{1-6} アルキル基をいう。ヘテロシクロアルキル(C_{1-6} アルコキシ)基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記 C_{1-6} アルコキシ基をいう。ヘテロシクロアルキル(C_{1-6} アルキルチオ)基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記 C_{1-6} アルキルチオ基をいう。

【0025】

C_{6-10} アリール基又は C_{6-10} アリールーとは、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6又は10の芳香族環状炭化水素基をいう。 C_{6-10} アリール(C_{1-6} アルキル)基とは、上記 C_{6-10} アリール基で置換された上記 C_{1-6} アルキル基をいう。 C_{6-10} アリール(C_{1-6} アルコキシ)基とは、上記 C_{6-10} アリール基で置換された上記 C_{1-6} アルコキシ基をいう。 C_{6-10} アリール(C_{1-6} アルキルチオ)基とは、上記 C_{6-10} アリール基で置換された上記 C_{1-6} アルキルチオ基をいう。 C_{6-10} アリールスルホニルアミノ基とは、ベンゼンスルホニルアミノ基等の、上記 C_{6-10} アリール基を有するスルホニルアミノ基をいう。 C_{6-10} アリール(C_{2-7} アルコキシカルボニル)基とは、上記 C_{6-10} アリール基で置換された上記 C_{2-7} アルコキシカルボニル基をいう。ヘテロアリール基又はヘテロアリールーとは、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、フラン、ピロール、チオフエン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チオジアゾール、テトラゾール、フラザン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1~4個結合部位以外の環内に含む5又は6員環の芳香族ヘテロ環基、又はインドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン、インドリジン、ナフチリジン、プテリジン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1~4個結合部位以外の環内に含む5又は6員環と6員環が縮合した芳香族ヘテロ環基をいう。ヘテロアリール(C_{1-6} アルキル)基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記 C_{1-6} アルキル基をいう。ヘテロアリール(C_{1-6} アルコキシ)基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記 C_{1-6} アルコキシ基をいう。ヘテロアリール(C_{1-6} アルキルチオ)基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記 C_{1-6} アルキルチオ基をいう。

【0026】

脂環式アミノ基とは、モルホリノ基、チオモルホリノ基、1-アジリジニル基、1-ア

ゼチジニル基、1-ピロリジニル基、ピペリジニル基、1-イミダゾリジニル基、1-ピペラジニル基、ピラゾリジニル基等の、結合部位の窒素原子の他に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される1個のヘテロ原子を環内に有していてもよい、5又は6員環の脂肪族環状アミノ基をいう。芳香族環状アミノ基とは、1-イミダゾリル基、1-ピロリル基、ピラゾリル基、1-テトラゾリル基等の、結合部位の窒素原子の他に窒素原子を1〜3個環内に有していてもよい5員環の芳香族環状アミノ基をいう。芳香族環状アミノ(C₁₋₆アルキル)基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。芳香族環状アミノ(C₁₋₆アルコキシ)基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記C₁₋₆アルコキシ基をいう。芳香族環状アミノ(C₁₋₆アルキルチオ)基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記C₁₋₆アルキルチオ基をいう。

【0027】

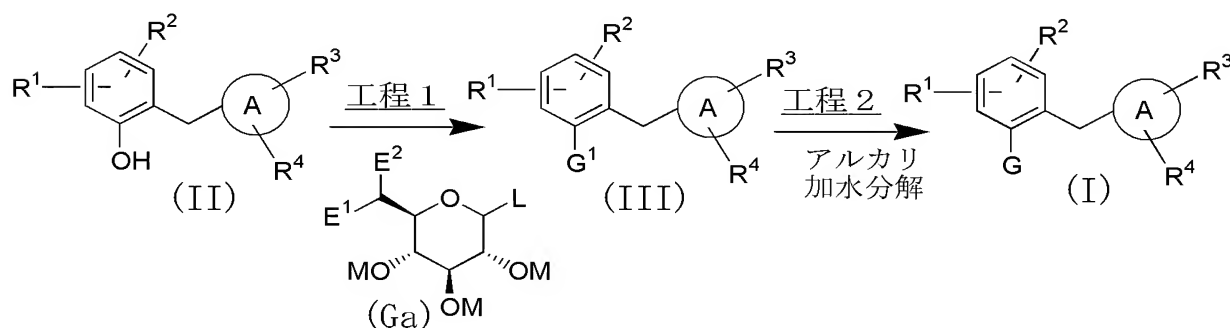
水酸基の保護基とは、メチル基、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、アリル基、トリフェニルメチル基等の一般的に有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいう。アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基等の一般的に有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。カルボキシ基の保護基とは、メチル基、エチル基、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられるカルボキシ基の保護基をいう。また、置換基Qにおいて、左側の結合部位がナフタレン環との結合を意味し、右側の結合部位が環Aとの結合を意味する。

【0028】

本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、以下の方法或いはそれらに準じた方法、又はその他文献記載の方法或いはそれらに準じた方法等に従い製造することができる。

【0029】

【化3】



【0030】

(式中のG¹は任意の水酸基が保護されている前記Gであり；Lはトリクロロアセトイミドイルオキシ基、アセチルオキシ基等の脱離基であり；Mはアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基等の水酸基の保護基であり；R¹〜R⁴、E¹、E²、G及び環Aは前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

【0031】

工程1

前記一般式(II)で表される化合物を前記一般式(Ga)で表される糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二すず、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式(III)で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒な

とを挙げることができ、反応温度は通常 -30°C ～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

【0032】

工程2

前記一般式(I I I)で表される配糖体をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式(I)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常 0°C ～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0033】

前記製造方法における出発原料は、文献記載の方法或いはそれらに準じた方法等に従い製造することができる(例えば、国際公開WO01/68660号パンフレット、国際公開WO02/28872号パンフレット、国際公開WO02/44192号パンフレット、国際公開WO02/064606号パンフレット、国際公開WO03/011880号パンフレット、国際公開WO01/74834号パンフレット)。

【0034】

前記製造方法において得られる本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

【0035】

本発明の前記一般式(I)で表されるフェノール誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、N-メチル-D-グルカミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、2-アミノエタノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、アルギニン、リジン等の有機塩基との付加塩を挙げることができる。

【0036】

本発明の前記一般式(I)で表される化合物には、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

【0037】

本発明の前記一般式(I)で表されるフェノール誘導体およびそのプロドラッグのうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体である、シス(Z)体の化合物及びトランス(E)体の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの化合物を使用してもよい。

【0038】

本発明の前記一般式(I)で表されるフェノール誘導体およびそのプロドラッグのうち、糖部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、2種類の光学異性体である、R配置の化合物及びS配置の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

【0039】

本発明の前記一般式(I)で表される化合物のプロドラッグは、相当するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式(I)で表される化合物における水酸基及びアミノ基から選択される1以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる。水酸基やアミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基とし

ては、例えば、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルコキシ（ C_{2-7} アシル）基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル（ C_{2-7} アシル）基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ（ C_{2-7} アルコキシカルボニル）基等を挙げることができる。 C_{1-6} アルコキシ（ C_{2-7} アシル）基とは、前記 C_{1-6} アルコキシ基で置換された前記 C_{2-7} アシル基をいい、 C_{2-7} アルコキシカルボニル（ C_{2-7} アシル）基とは、前記 C_{2-7} アルコキシカルボニル基で置換された前記 C_{2-7} アシル基をいい、 C_{1-6} アルコキシ（ C_{2-7} アルコキシカルボニル）基とは、前記 C_{1-6} アルコキシ基で置換された前記 C_{2-7} アルコキシカルボニル基をいう。また、プロドラッグを構成する基として、グルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基を挙げることができる。例えば、グルコピラノシルオキシ基又はガラクトピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが好ましく、グルコピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが更に好ましい。

【0040】

本発明の前記一般式（I）で表されるフェノール誘導体は、例えば、下記ヒトSGLT1又はSGLT2活性阻害作用確認試験において、強力なヒトSGLT1又はSGLT2活性阻害作用を示した。それ故、本発明の前記一般式（I）で表されるフェノール誘導体は、小腸において優れたSGLT1活性阻害作用を発現し、或いは腎臓において優れたSGLT2活性阻害作用を発現し、血糖値の上昇を顕著に抑制し、若しくは血糖値を顕著に低下させることができる。それ故、本発明の前記一般式（I）で表されるフェノール誘導体、その薬理学的に許容される塩及びそれらのプロドラッグは、食後高血糖抑制剤、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤、並びに小腸におけるSGLT1活性並びに腎臓におけるSGLT2活性に関連する、例えば、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症（例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症）、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤として極めて有用である。

【0041】

また、本発明の化合物は、少なくとも1種の下記薬剤と適宜組み合わせることもできる。本発明の化合物と組み合わせる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール（D-chiroinositol）、グリコゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物（advanced glycation endproducts）生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、γ-アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF-κB阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化-α-リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ（N-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase）阻害薬、インスリン様成長因子-1、血小板由来成長因子（PDGF）、血小板由来成長因子（PDGF）類縁体（例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB）、上皮増殖因子（EGF）、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル（bimocromol）、スロデキシド（sulodexide）、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β₃-アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームト

リグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リボ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。

【0042】

本発明の化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組み合わせて使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせた投与形態を含む。

【0043】

本発明の化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組み合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用する薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

【0044】

組み合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理学的に許容される塩を含む。

【0045】

インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、イサグリタゾン (isaglitazone)、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 γ アゴニスト、GW-9578、BM-170744等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α アゴニスト、GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α/γ アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベクスアロテン (bexarotene)等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

【0046】

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25, 637、カミグリボース、MDL-73, 945等の α -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の α -アミラーゼ阻害薬、国際公開WO0

2／098893号パンフレット、国際公開WO2004／014932号パンフレット、国際公開WO2004／018491号パンフレット、国際公開WO2004／019958号パンフレット等記載のSGLT1活性阻害薬等の化合物が挙げられる。糖吸収阻害薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコース等の吸収を遅延または阻害することから、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

【0047】

ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

【0048】

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド（グリベンクラミド）、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レバグリニド等が挙げられ、またRO-28-1675等のグルコキナーゼ活性化薬も含まれる。インスリン分泌促進薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、また膵臓β細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

【0049】

SGLT2活性阻害薬としては、T-1095を始め、特開平10-237089号公報、特開2001-288178号公報、国際公開WO01／16147号パンフレット、国際公開WO01／27128号パンフレット、国際公開WO01／68660号パンフレット、国際公開WO01／74834号パンフレット、国際公開WO01／74835号パンフレット、国際公開WO02／28872号パンフレット、国際公開WO02／36602号パンフレット、国際公開WO02／44192号パンフレット、国際公開WO02／53573号パンフレット、国際公開WO03／000712号パンフレット、国際公開WO03／020737号パンフレット等記載の化合物等が挙げられる。SGLT2活性阻害薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また腎臓の尿細管におけるグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

【0050】

インスリン又はインスリン類縁体としては、ヒトインスリン、動物由来のインスリン、ヒト又は動物由来のインスリン類縁体が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

【0051】

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、TSL-225、P-32／98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、N

N-4 2 0 1、CP-3 6 8 2 9 6等が挙げられ、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬としては、R-1 3 2 9 1 7等が挙げられ、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7 5 4 5等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-2 2 5 6 5 9等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体としては、エキセンジン-4 (exendin-4)、CJC-1 1 3 1等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-1 3 4、LY-3 1 5 9 0 2が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

【0052】

アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エバルレスタット、ADN-1 3 8、BAL-ARI 8、ZD-5 5 2 2、ADN-3 1 1、GP-1 4 4 7、IDD-5 9 8、フィダレスタット、ソルビニール、ポナルレスタット (ponalrestat)、リサレスタット (risarestat)、ゼナレスタット (zenarestat)、ミナルレスタット (minalrestat)、メトソルビニール、AL-1 5 6 7、イミレスタット (imirestat)、M-1 6 2 0 9、TAT、AD-5 4 6 7、ゾボルレスタット、AS-3 2 0 1、NZ-3 1 4、SG-2 1 0、JTT-8 1 1、リンドルレスタット (lindolrestat)が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

【0053】

終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB-9 1 9 5、ALT-9 4 6、ALT-7 1 1、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

【0054】

プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-3 3 3 5 3 1、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

【0055】

γ-アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバセピン等が挙げられ、転写因子NF-κB阻害薬としては、デクスリボタム (dexlipotam)等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N-アセチル化-α-リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5 6 9 3等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST-2 6 1等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-7 6 1、ピモクロモル、スロデキシド及びY-1 2 8は、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

【0056】

止瀉薬または瀉下薬としては、ポリカルボフィルカルシウム、タンニン酸アルブミン、次硝酸ビスマス等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病等に伴う下痢、便秘等の処置に好ましい。

【0057】

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (colestion)、ダルバスタチン (dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン (crlvastatin)、BMS-180431、BMY-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22089、ベルバスタチン (bervastatin) 等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

【0058】

フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等が挙げられる。フィブラート系化合物は、特に高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

【0059】

β_3 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696、YM178等が挙げられる。 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストは、特に肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また脂肪における β_3 -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

【0060】

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8-434、アバシミブ (avasimibe)、CI-976、RP-64477、F-1394、エルダシミブ (eldacimibe)、CS-505、CL-283546、YM-17E、レシミビデ (lecimibide)、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、エフルシミブ (eflucimibe) 等が挙げられる。アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシルコエンザイムA：コレステロールアシル基

転移酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症の処置に更に好ましい。

【0061】

甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボチロキシナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻害薬としては、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられ、リパーゼ阻害薬としては、オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-103004等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856、TAK-475等が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コレスチラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、マイクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。

【0062】

食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT_{2C}-アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H₃-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト）、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレーテッドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、（+）ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、ブプロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルブプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドプレキシン、メシル酸ブロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート

等が挙げられ、H₃-ヒスタミンアンタゴニストとしてはG T-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、L Y-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト（特にC C K-Aアゴニスト）としては、S R-146131、S S R-125180、B P-3.200、A-71623、F P L-15849、G I-248573、G W-7178、G I-181771、G W-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、S R-120819-A、P D-160170、N G D-95-1、B I B P-3226、1229-U-91、C G P-71683、B I B O-3304、C P-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

【0063】

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ペナゼプリル、セロナプリル水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル（m o e x i p r i l）、レンチアプリル等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

【0064】

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマバトリラート、M D L-100240、ファシドトリル（f a s i d o t r i l）、サムバトリラート、G W-660511X、ミキサンプリル（m i x a n p r i l）、S A-7060、E-4030、S L V-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペプチダーゼ阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

【0065】

アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル／ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、E X P-3174、L-158809、E X P-3312、オルメサルタン、タソサルタン、K T-3-671、G A-0113、R U-64276、E M D-90423、B R-9701等が挙げられる。アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

【0066】

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、C G S-31447、C G S-35066、S M-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、L-749805、T B C-3214、B M S-182874、B Q-610、T A-0201、S B-215355、P D-180988、シタクセンタンナトリウム（s i t a x s e n t a n）、B M S-193884、ダルセンタン（d a r u s e n t a n）、T B C-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム（t e z o s e n t a n）、J-104132、Y M-598、S-0139、S B-234551、R P R-118031A、A T Z-1993、R O-61-1790、A B T-546、エンラセンタン、B M S-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

【0067】

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセ

ミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリウムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- α 、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

【0068】

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ペプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸ブラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニブラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバントロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ビソプロロール、マロン酸ボピンドロール、ニブラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセプトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドバ、CHF-1035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン (moxonidine)、ロフェキシジン (lofexidine)、塩酸タリベキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高血圧の処置に好ましい。

【0069】

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルポグレラート、塩酸ジラゼブ、トラピジル、ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特にアテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

【0070】

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズプロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高尿酸血症、痛風の処置に好ましい。

【0071】

例えば、本発明の化合物と組み合わせて使用する場合、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグア

ナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼⅠB阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコースー6ーホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Dーカイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼー3阻害薬、グルカゴン様ペプチドー1、グルカゴン様ペプチドー1類縁体、グルカゴン様ペプチドー1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬およびインスリン又はインスリン類縁体からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼⅠB阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコースー6ーホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Dーカイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼー3阻害薬、グルカゴン様ペプチドー1、グルカゴン様ペプチドー1類縁体、グルカゴン様ペプチドー1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、γーアミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF-κB阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、Nーアセチル化ーαーリンクトーアシッドージペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子ーⅠ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導體、ウリジン、5ーヒドロキシー1ーメチルヒダントイン、EGBー761、ピモクロモル、スロデキシド、Yー128、止瀉薬、瀉下薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼⅠB阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコースー6ーホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Dーカイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼー3阻害薬、グルカゴン様ペプチドー1、グルカゴン様ペプチドー1類縁体、グルカゴン様ペプチドー1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、β₃ーアドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、糖吸収阻害薬、SGLT2 活性阻害薬、β₃ーアドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。

【0072】

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、座剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。また、本発明の医薬組成物には、消化管粘膜付着性製剤等を

含む徐放性製剤（例えば、国際公開第W O 9 9 / 1 0 0 1 0 号パンフレット、国際公開第W O 9 9 / 2 6 6 0 6 号パンフレット、特開2 0 0 1 - 2 5 6 7 号公報）も含まれる。

【0 0 7 3】

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。また、他の薬剤と組み合わせて使用の場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

【0 0 7 4】

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1～1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01～300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、他の薬剤と組合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、他の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

【発明の効果】

【0 0 7 5】

本発明の前記一般式（I）で表されるフェニール誘導体、その薬理学的に許容される塩およびそれらのプロドラッグは、優れたヒトSGLT活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害し、或いは腎臓でのグルコースの再吸収を抑制して、血糖値の上昇を抑制若しくは血糖値を低下することができる。それ故、当該化合物を有効成分とする本発明の医薬組成物は、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症等の、高血糖症に起因する疾患に対する優れた予防または治療剤として供することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0 0 7 6】

本発明の内容を以下の実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

【0 0 7 7】

（実施例1）

工程1

2-（4-メトキシベンジル）フェニル 6-O-トリフェニルメチル-β-D-グルコピラノシド

2-（4-メトキシベンジル）フェニル β-D-グルコピラノシド（1.0g）、トリエチルアミン（0.48g）および4-ジメチルアミノピリジン（0.033g）のN,N-ジメチルホルムアミド（15mL）溶液に、室温でクロロトリフェニルメタン（0.81g）を加えた。室温で一晩攪拌し、反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン～塩化メチレン／メタノール＝20／1）にて精製し、標記化合物（1.5g）を得た。

【0 0 7 8】

工程2

2-（4-メトキシベンジル）フェニル 2,3,4-トリ-O-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシド

2-（4-メトキシベンジル）フェニル 6-O-トリフェニルメチル-β-D-グルコピラノシド（1.5g）およびピリジン（1.9g）の塩化メチレン（20mL）溶液に室温で塩化ベンゾイル（1.2g）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水

硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジエチルエーテル（5 mL）に溶解し、ぎ酸（5 mL）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を水（3回）、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～2／1）にて精製し、標記化合物（0.36 g）を得た。

【0079】

工程3

2-（4-メトキシベンジル）フェニル 6-デオキシ-6-フルオロ-2,3,4-トリ-O-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシド

2-（4-メトキシベンジル）フェニル 2,3,4-トリベンゾイル-β-D-グルコピラノシド（0.15 g）の塩化メチレン（10 mL）溶液に、-40℃で、（ジエチルアミノ）サルファートリフルオリド（0.14 g）を加えた。反応液を室温に昇温し、3時間攪拌した。反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン～n-ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製し、標記化合物（0.062 g）を得た。

【0080】

¹H-NMR（CD₃OD）δ ppm：

3.63（3H, s）, 3.65-3.80（2H, m）, 4.35-4.52（1H, m）, 4.52-4.75（2H, m）, 5.60-5.68（1H, m）, 5.70（1H, d, J=8.0Hz）, 5.77（1H, dd, J=8.0, 9.6Hz）, 6.08（1H, t, J=9.6Hz）, 6.50-6.60（2H, m）, 6.80-6.90（2H, m）, 6.90-7.05（2H, m）, 7.10-7.26（2H, m）, 7.30-7.7.39（4H, m）, 7.40-7.45（2H, m）, 7.45-7.60（3H, m）, 7.75-7.83（2H, m）, 7.85-7.90（2H, m）, 7.92-7.98（2H, m）

【0081】

工程4

2-（4-メトキシベンジル）フェニル 6-デオキシ-6-フルオロ-β-D-グルコピラノシド

2-（4-メトキシベンジル）フェニル 6-デオキシ-6-フルオロ-2,3,4-トリ-O-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシド（0.061 g）のメタノール（1 mL）溶液に、室温でナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液、0.034 mL）を加え、60℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝20／1）で精製し、標記化合物（0.013 g）を得た。

【0082】

¹H-NMR（CD₃OD）δ ppm：

3.30-3.52（3H, m）, 3.52-3.65（1H, m）, 3.74（3H, s）, 3.94（1H, d, J=15.1Hz）, 4.03（1H, d, J=15.1Hz）, 4.59（1H, ddd, J=4.8, 10.2, 47.7Hz）, 4.64（1H, ddd, J=1.7, 10.2, 47.8Hz）, 4.90-4.95（1H, m）, 6.75-6.85（2H, m）, 6.85-6.95（1H, m）, 7.00-7.05（1H, m）, 7.05-7.20（4H, m）

【0083】

（試験例1）

ヒトSGLT1活性阻害作用確認試験

1）ヒトSGLT1のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト小腸由来の総RNA（Ori gene）を、オリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDNAライブラリーを鋳型として、Hedigerらにより報告されたヒトSGLT1（ACCESSION：M24847）の1番から2005番までの塩基配列をPCR法により増幅し、pcDNA3.1（-）（Invitrogen）のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

【0084】

2) ヒト SGLT1 安定発現株の樹立

ヒト SGLT1 発現ベクターを ScaI で消化して直鎖状 DNA とした後、CHO-K1 細胞にリポフェクション法 (Effectene Transfection Reagent: QIAGEN) にて導入した。1 mg/mL G418 (LIFE TECHNOLOGIES) にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチルー α -D-グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択して CS1-5-11D とし、以後、200 μ g/mL の G418 存在下で培養した。

【0085】

3) メチルー α -D-グルコピラノシド (α -MG) 取り込み阻害活性の測定

96 穴プレートに CS1-5-11D を 3×10^4 個/穴で播種し、2 日間培養した後に取り込み実験に供する。取り込み用緩衝液 (140 mM 塩化ナトリウム、2 mM 塩化カリウム、1 mM 塩化カルシウム、1 mM 塩化マグネシウム、10 mM 2-(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル)エタンスルホン酸、5 mM トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4) には、非放射ラベル体 (Sigma) と 14 C ラベル体 (Amersham Pharmacia Biotech) の α -MG 混合物を最終濃度が 1 mM となるように混和して添加する。試験化合物はジメチルスルホキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して 1 mM α -MG を含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とする。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて 140 mM の塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製する。培養した CS1 の培地を除去し、前処置用緩衝液 (α -MG を含まない基礎取り込み用緩衝液) を 1 穴あたり 180 μ L 加え、37℃ で 10 分間静置する。同一操作をもう 1 度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液および基礎取り込み用緩衝液を 1 穴当たり 75 μ L ずつ加え 37℃ で静置する。1 時間後に測定用緩衝液を除去し、1 穴あたり 180 μ L の洗浄用緩衝液 (10 mM 非ラベル体 α -MG を含む基礎取り込み用緩衝液) で 2 回洗浄する。1 穴あたり 75 μ L の 0.2 mol/L 水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート (Packard) に移す。150 μ L のマイクロシンチ 40 (Packard) を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウント (Packard) にて放射活性を計測する。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を 100% として、試験化合物の各濃度におけるメチルー α -D-グルコピラノシドの取り込み量を算出し、試験化合物がメチルー α -D-グルコピラノシドの取り込みを 50% 阻害する濃度 (IC₅₀ 値) を、ロジットプロットにより算出することができる。

【0086】

(試験例 2)

ヒト SGLT2 活性阻害作用確認試験

1) ヒト SGLT2 のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト腎臓由来の総 RNA (Origene) を、オリゴ dT をプライマーとして逆転写し、PCR 増幅用 cDNA ライブラリーを作成した。この cDNA ライブラリーを鋳型として、R. G. Wells らにより報告されたヒト SGLT2 (ACCESSION: M95549, M95299) の 2 番から 2039 番までの塩基配列を PCR 法により増幅し、p cDNA3.1 (-) (Invitrogen) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入した DNA の塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

【0087】

2) ヒト SGLT2 安定発現株の樹立

ヒト SGLT2 発現ベクターを ScaI で消化して直鎖状 DNA とした後、CHO-K1 細胞にリポフェクション法 (Effectene Transfection Reagent: QIAGEN) にて導入した。1 mg/mL G418 (LIFE TECHNOLOGIES) にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチルー α -D-グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択して CS2-5E とし、以後、200 μ g/mL の G418 存在下で培養した。

【0088】

3) メチルー α -D-グルコピラノシド (α -MG) 取り込み阻害活性の測定

96穴プレートにCS2-5Eを 3×10^4 個/穴で播種し、2日間培養した後に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液(140mM塩化ナトリウム、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、10mM2-(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル)エタンスルホン酸、5mMトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH7.4)には、非放射ラベル体(Sigma)と ^{14}C ラベル体(Amersham Pharmacia Biotech)の α -MGを最終濃度が1mMとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルフォキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して1mM α -MGを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140mMの塩化コリンを含む基礎取り込み用緩衝液を調製した。培養した細胞の培地を除去し、前処置用緩衝液(α -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液)を1穴あたり180 μL 加え、37℃で10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、取り込み用緩衝液を除去し、測定用緩衝液および基礎取り込み用緩衝液を1穴当たり75 μL ずつ加え37℃で静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴当たり180 μL の洗浄用緩衝液(10mM非ラベル体 α -MGを含む基礎取り込み用緩衝液)で2回洗浄した。1穴当たり75 μL の0.2mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート(Packard)に移した。150 μL のマイクロシンチ40(Packard)を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンタートップカウント(Packard)にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度におけるメチルー α -D-グルコピラノシドの取り込み量を算出した。試験化合物がメチルー α -D-グルコピラノシドの取り込みを50%阻害する濃度(IC₅₀値)を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表1の通りである。

【0089】

【表1】

試験化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
実施例1	86

【産業上の利用可能性】

【0090】

本発明の前記一般式(I)で表されるフェノール誘導体、その薬理学的に許容される塩およびそれらのプロドラッグは、ヒトSGLT活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害し、或いは腎臓でのグルコースの再吸収を抑制して、血糖値の上昇を抑制若しくは血糖値を低下することができる。それ故、本発明により、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症等の、高血糖症に起因する疾患に対する優れた予防または治療剤を提供することができる。

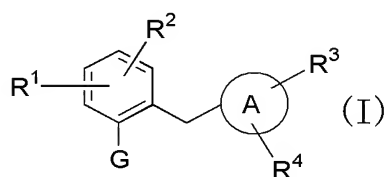
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ヒト SGLT 活性阻害作用を発現し、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症等の、高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤として有用なフェノール誘導体を提供する。

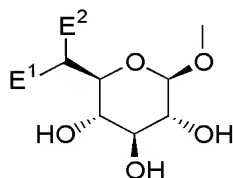
【解決手段】

【化 1】



(R¹ 及び R² は H、OH、NH₂ 基等； R³ 及び R⁴ は H、OH、ハロゲン原子、置換可アルキル基等；環 A はアリール基又はヘテロアリール基； G は

【化 2】



又は

【化 3】

(E¹ は H 又は F ； E² は H、F 又はメチル基) で表される化合物、その薬理学的に許容される塩及びそれらのプロドラッグ。

【選択図】 なし

出願人履歴

0 0 0 1 0 4 5 6 0

19900831

新規登録

長野県松本市芳野1 9 番4 8 号

キッセイ薬品工業株式会社